

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670207

研究課題名(和文)細菌の新しいストレス制御シグナル経路とオートファジー誘導に関する研究

研究課題名(英文) Novel signaling pathway of bacterial stress responses and host defense via autophagy

研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20231798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細菌感染病態の分子機構の解明を目指し、細菌と宿主細胞に共通したシグナル分子である8-ニトロ-cGMPの機能の解析をおこなった。8-ニトロ-cGMPによるタンパク質S-グアニル化は細菌のストレス応答に関わる一方で、宿主細胞のオートファジー誘導による感染防御に重要な役割を果たしていることが示された。細菌が産生する硫化水素および活性イオウ分子は、8-ニトロ-cGMPのシグナル機能を制御することで、感染細胞内における菌の増殖に寄与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To clarify the molecular mechanism of pathogenesis of bacterial infection, we investigated the functions of 8-nitro-cGMP which is a signaling molecule both in bacteria and host cells. Protein S-guanylation induced by 8-nitro-cGMP was involved in stress responses in bacteria, and also play an important role in antibacterial host defense via autophagy. Hydrogen sulfide and reactive sulfur species produced by bacteria were suggested to regulate signaling function of 8-nitro-cGMP and to be involved in bacterial growth in infected cells.

研究分野：細菌学

キーワード：細菌 シグナル伝達 オートファジー 活性酸素 レドックス

1. 研究開始当初の背景

我々は、活性酸素 (reactive oxygen species, ROS) と一酸化窒素 (NO) による宿主の感染防御機構を解析する中で、活性酸素と NO の新規セカンドメッセンジャーとして 8-ニトロ-cGMP を発見した。8-ニトロ-cGMP は、タンパク質中のシステインに cGMP を付加する翻訳後修飾 (S-グアニル化) により、酸化ストレス応答やオートファジー誘導に関わり感染防御機能を発揮する。さらに、驚くべきことに、細菌そのものも 8-ニトロ-cGMP を産生しており、8-ニトロ-cGMP が細菌の細胞内シグナルとしても機能していることが分かってきた。一方、我々は、生体内における 8-ニトロ-cGMP の代謝が、イオウ代謝経路 (cystathionine γ -synthase, CBS; cystathionine β -lyase, CSE) 等から産生される過イオウ化構造 (R-(S)_n-SH) を有する一連の活性イオウ分子に依存することを見出した。活性イオウ分子は、強力な抗酸化活性など親分子のシステインとは異なる生物学的意義が分かってきた。

2. 研究の目的

本研究では、細菌が産生する 8-ニトロ-cGMP のストレス応答経路を介する生存戦略と、宿主細胞における 8-ニトロ-cGMP によるオートファジー誘導を介する感染防御応答との攻防について、宿主と細菌の共通したシグナル制御システムのクロストークという全く新しい視点から解析を行った。さらに、活性イオウ分子による細菌のストレスシグナル制御とオートファジー抑制による細胞内エスケープ機構の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 細菌が産生する 8-ニトロ-cGMP のシグナル機能を明らかにするために、培養した大腸菌およびネズミチフス菌 (*Salmonella* Typhimurium LT2) から菌体タンパク質を抽出し、2次元電気泳動と抗 S-グアニル抗体を用いたウエスタンブロットにより、菌体内の S-グアニル化タンパク質の同定をおこなった。

(2) ネズミチフス菌を感染させたマウスマクロファージ RAW264.7 細胞のライセートについて、(1)と同様の S-グアニル化タンパク質についての解析を行い、感染細胞内での菌体タンパク質の S-グアニル化を調べた。さらに、共焦点レーザー顕微鏡と免疫細胞染色により、S-グアニル化菌体タンパク質とオートファジー関連タンパク質 (LC3、p62) の局在を解析した。

(3) 8-ニトロ-cGMP によるオートファジー誘導に対する活性システインパルスフィドの影響を調べるために、活性イオウ分子の産生酵素 (CBS および CSE) をロックダウンした RAW264.7 細胞にネズミチフス菌を感染させ、オートファジー誘導について、野生型 RAW264.7 細胞に感染させた場合と比較解析

した。

(4) 細菌が産生する硫化水素が、宿主細胞のオートファジーによる殺菌へ与える影響を明らかにするために、ネズミチフス菌の硫化水素産生酵素 (Asr および Phs) 欠損株を作製した。これらの欠損菌株を RAW264.7 細胞に感染させ、オートファジーの誘導を細胞内での菌の増殖を解析し、野生型菌株を感染させた場合と比較した。

4. 研究成果

(1) 大腸菌およびネズミチフス菌では、ストレス応答や線毛形成をはじめとした様々な機能に関わる多数の菌体タンパク質が S-グアニル化を受けており、8-ニトロ-cGMP が細菌におけるシグナル分子として多様な生理機能を有することが示唆された。

(2) ネズミチフス菌を感染させた RAW264.7 細胞内では、一部の菌体が著明に S-グアニル化を受けており、それを取り囲むようにオートファジー関連タンパク質である LC3 および p62 が局在していることが示された。このことから、菌体の S-グアニル化がオートファジー誘導と細胞内殺菌に重要な役割を果たしていることが示された。

(3) CBS および CSE をロックダウンした RAW264.7 細胞では、野生型 RAW264.7 細胞に比べ、各種活性イオウ分子種の細胞内レベルが低下するとともに、ネズミチフス菌感染後のオートファジー誘導が有意に促進し、細胞が産生する活性イオウ分子がオートファジー制御に重要な役割を果たしていることが分かった。

(4) 硫化水素産生酵素を欠損させたネズミチフス菌株は、野生型菌株に比べ、RAW264.7 細胞に感染後のオートファジー誘導が有意に促進し、感染細胞内での菌の増殖は野生型菌株に比べ低下していた。硫化水素産生酵素欠損菌株を感染させた RAW264.7 細胞に、硫化水素ドナーである NaHS を添加すると、菌の増殖は有意に増加した。このことから、細菌が産生する硫化水素は、8-ニトロ-cGMP によるオートファジー誘導を抑制することにより、感染細胞内における菌の生存・増殖に寄与していることが示唆された。

以上より、8-ニトロ-cGMP は細菌のストレス応答シグナルとして機能しているとともに宿主細胞のオートファジーによる感染防御におけるメディエーターとして重要な役割を果たしており、細菌が産生する硫化水素および活性イオウ分子は 8-ニトロ-cGMP の生理機能を制御していることが示された。今後、細菌および宿主細胞における 8-ニトロ-cGMP および活性イオウ分子種の作用機序を詳細に解明することにより、新規感染症治療法、抗菌薬の開発への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計32件)

- 1) Fujii S, Sawa T, Nishida M, Ihara H, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by an electrophilic cyclic nucleotide and reactive cysteine persulfides. Arch Biochem Biophys. 2016, 595: 140-146. DOI: 10.106/j.abb.2015.11.008. 査読有
- 2) Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. J Clin Biochem Nutr. 2016, 58: 91-98. DOI: 10.3164/jcbn.15-111. 査読有
- 3) Akashi S, Ahmed KA, Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Burgoyne JR, Ida T, Horio E, Pryszazhna O, Oike Y, Rahaman MM, Eaton P, Fujii S, Akaike T. Persistent activation of cGMP-dependent protein kinase by a nitrated cyclic nucleotide via site specific protein S-guanylation. Biochemistry. 2016, 55: 751-761. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00774. 査読有
- 4) Saund SS, Sosa V, Henriquez S, Nguyen QN, Bianco CL, Soeda S, Millikin R, White C, Le H, Ono K, Tantillo DJ, Kumagai Y, Akaike T, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of hydropersulfides (RSSH): Chemical stability, reactivity and redox roles. Arch Biochem Biophys. 2015, 588: 15-24. DOI: 10.1016/j.abb.2015.10.016. 査読有
- 5) Chen W, Rosser EW, Matsunaga T, Pacheco A, Akaike T, Xian M. The development of fluorescent probes for visualizing intracellular hydrogen polysulfides. Angew Chem Int Ed Engl. 2015, 54: 13961-13965. DOI: 10.1002/anie.201506887. 査読有
- 6) Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, Shirozu K, Hayashida K, Kosugi S, Hanaoka K, Kaneki M, Akaike T, Ichinose F. Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. J Am Heart Assoc. 2015, 4: pii: e002125. DOI: 10.1161/JAHA.115.002125. 査読有
- 7) Kuniieda K, Tsutsuki H, Ida T, Kishimoto Y, Kasamatsu S, Sawa T, Goshima N, Itakura M, Takahashi M, Akaike T, Ihara H. 8-Nitro-cGMP enhances SNARE complex formation through S-guanylation of Cys90 in SNAP25. ACS Chem Neurosci. 2015, 6: 1715-1725. DOI: 10.1021/acschemneuro.5b00196. 査読有
- 8) Abiko Y, Ishii I, Kamata S, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Ihara H, Akaike T, Kumagai Y. Formation of sulfur adducts of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, an electrophilic metabolite of acetaminophen in vivo: participation of reactive persulfides. Chem Res Toxicol. 2015, 28: 1796-1802. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00245. 査読有
- 9) Nakano S, Ishii I, Shinmura K, Tamaki K, Hishiki T, Akahoshi N, Ida T, Nakanishi T, Kamata S, Kumagai Y, Akaike T, Fukuda K, Sano M, Suematsu M. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions. J Mol Med (Berl). 2015, 93: 879-889. DOI: 10.1007/s00109-015-1271-5 査読有
- 10) Honda K, Yamada N, Yoshida R, Ihara H, Sawa T, Akaike T, Iwai S. 8-Mercapto-cyclic GMP mediates hydrogen sulfide-induced stomatal closure in *Arabidopsis*. Plant Cell Physiol. 2015, 56: 1481-1489. DOI: 10.1093/pcp/pcv069. 査読有
- 11) Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological dimethylmercury sulfide formation. Chem Res Toxicol. 2015, 28: 1301-1306. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00101. 査読有
- 12) Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Miura T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Reactive sulfur species-mediated activation of the Keap1-Nrf2 pathway by 1,2-naphthoquinone through sulfenic acids formation under oxidative stress. Chem Res Toxicol. 2015, 28: 838-847. DOI: 10.1021/tx500416y 査読有
- 13) 赤池孝章, 藤井重元. Nitric Oxide (NO). 生体の科学. 2015, 66: 396-397. DOI: なし 査読無
- 14) 赤池孝章. 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論. 日本細菌学雑誌. 2015, 70: 339-349. DOI: 10.3412/jsb.70.339. 査読無
- 15) 赤池孝章, 藤井重元. 活性イオウ分子種による酸化ストレス制御. 臨床免疫・アレルギー科. 2015, 63: 502-506. DOI: なし 査読無
- 16) 笠松真吾, 井田智章, 藤井重元, 赤池孝章. 活性イオウ分子による酸化・ニトロ化ストレス制御. Respiratory Medical Research. 2015, 3: 70-75. DOI: なし 査読無

- 17) 松永哲郎, 藤井重元, 赤池孝章. 感染性微生物: *H. cinaedi*. 動脈硬化予防. 2015, 14: 66-71. DOI:なし 査読無
- 18) 井田智章, 藤井重元, 赤池孝章. RSS による抗酸化・レドックスシグナル制御. 細胞工学. 2015, 34: 354-357. DOI:なし 査読無
- 19) 赤池孝章. H₂S の生体内生成とシグナル機能の正体: システインパーサルフイドの再発見と新機能. 細胞工学. 2015, 34: 346-348. DOI:なし 査読無
- 20) Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, Tode N, Kobayashi M, Ebina M, Nukiwa T, Irokawa T, Ogawa H, Akaike T, Okada Y, Kurosawa H, Kikuchi T, Ichinose M. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. Mol Ther. 2014, 23: 549-560. DOI: 10.1038/mt.2014.217. 査読有
- 21) Okubo H, Goto M, Sato M, Sugiyama T, Kawano M, Matsunaga T, Akaike T. *Helicobacter cinaedi* meningitis: a case report and review of previous cases. J Neuro Sci. 2014, 347: 396-397. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.011. 査読有
- 22) Ono K, Akaike T, Sawa T, Kumagai Y, Wink DA, Tantillo DJ, Hobbs AJ, Nagy P, Xian M, Lin J, Fukuto JM. Redox chemistry and chemical biology of H₂S, hydropersulfides, and derived species: implications of their possible biological activity and utility. Free Radic Biol Med. 2014, 77: 82-94. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.007. 査読有
- 23) Kawamura Y, Tomida J, Morita Y, Fujii S, Okamoto T, Akaike T. Clinical and bacteriological characteristics of *Helicobacter cinaedi* infection. J Infect Chemother. 2014, 20: 517-526. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.06.007. 査読有
- 24) Nishida M, Toyama T, Akaike T. Role of 8-nitro-cGMP and its redox regulation in cardiovascular electrophilic signaling. J Mol Cell Cardiol. 2014, 73: 10-17. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.003. 査読有
- 25) Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. Proc Natl Acad Sci USA. 2014, 111: 7606-7611. DOI: 10.1073/pnas.1321232111. 査読有
- 26) Khan S, Rahman HN, Okamoto T, Matsunaga T, Fujiwara Y, Sawa T, Yoshitake J, Ono K, Ahmed KA, Rahaman MM, Oyama K, Takeya M, Ida T, Kawamura Y, Fujii S, Akaike T. Promotion of atherosclerosis by *Helicobacter cinaedi* infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. Sci Rep. 2014, 4: 4680. DOI: 10.1038/srep04680. 査読有
- 27) Kasamatsu S, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Redox signal regulation via nNOS phosphorylation at Ser847 in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. Biochem J. 2014, 459: 251-263. DOI: 10.1042/BJ20131262. 査読有
- 28) Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, Senokuchi T, Miyata K, Fukuda T, Go C, Tasaki M, Uchimura K, Kadomatsu T, Tian Z, Smolka C, Sawa T, Takeya M, Tomizawa K, Ando Y, Araki E, Akaike T, Braun T, Oike Y, Bober E, Yamagata K. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. Cell Metab. 2014, 19: 712-721. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.006. 査読有
- 29) 藤井重元, 井田智章, 澤 智裕, 赤池孝章. フリーラジカル制御系: 硫化水素・活性イオウ分子と炎症. 実験医学. 2014, 32: 2803-2809. DOI:なし 査読無
- 30) 赤池孝章. システインパーサルフイドの生体内生成と生理機能の再発見: 活性イオウ分子による抗酸化・レドックスシグナル制御. 実験医学. 2014, 32: 2123-2126. DOI:なし 査読無
- 31) 井田智章, 赤池孝章, 澤 智裕, 藤井重元. 活性酸素と炎症. 感染・炎症・免疫. 2014, 44: 104-109. DOI:なし 査読無
- 32) 赤池孝章. 活性酸素による多階層シグナル伝達機構とレドックス恒常性制御. Yakugaku Zasshi. 2014, 134: 515-519. DOI:なし 査読有
- [学会発表](計44件)
- 1) 赤池孝章. 活性イオウ分子種の生体内生成と生理機能. 日本薬学会 第136年会、2016年3月26 - 29日、パシフィコ横浜(横浜市西区)
- 2) 井田智章, 松永哲郎, 赤司壮一郎, ジョン ミンギョン, 津々木博康, 藤井重元, 居原 秀, 澤 智裕, 赤池孝章. 細菌の新しいシグナル伝達物質: 8-ニトロ-cGMPの生成と機能解析. 第89回日本細菌学会総会、2016年3月23 - 25日、大阪国際交流センター(大阪市天王寺区)
- 3) 赤池孝章. 活性システインパーサルフイドの生合成機構とレドックス制御機能. 第89回日本薬理学会年会、2016年3月9

- 11日、パシフィコ横浜 会議センター (横浜市西区)
- 4) Ida T, Kasamatsu S, Fujii S, Sawa T, Ihara H, Akaike T. Development of metabolome analysis for reactive sulfur species. The 2016 Oxygen Radicals Gordon Research Conference. 2016年2月7 - 12日、Ventura Beach Marriott (Ventura, CA, USA)
 - 5) Takaaki Akaike. Polysulfides and Redox Signaling. The 2016 Oxygen Radicals Gordon Research Conference. 2016年2月7 - 12日、Ventura Beach Marriott (Ventura, CA, USA)
 - 6) 松永哲郎、井田智章、藤井重元、渡邊泰男、澤 智裕、本橋ほづみ、Ming Xian、赤池孝章. 新規活性イオウ分子過酸化水素 (HSSH) の生体内生成の検出と生成機序の解明. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015年12月1 - 4日、神戸ポートアイランド (神戸市中央区)
 - 7) 井田智章、居原 秀、魏 范研、富澤一仁、長尾翌手可、鈴木 勉、熊谷嘉人、澤 智裕、笠松真吾、本橋ほづみ、赤池孝章. タンパク質ポリサルファ化の分子メカニズムの解明. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015年12月1 - 4日、神戸ポートアイランド (神戸市中央区)
 - 8) 赤池孝章. Antioxidant Electrophilic Signaling Regulated by Reactive Sulfur Species and Its Translational Biosynthesis. 第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会、2015年12月1 - 4日、神戸ポートアイランド (神戸市中央区)
 - 9) Takaaki Akaike. Protein-Bound Reactive Sulfur Species and Its Translational Biosynthesis: Potential Implication for Oxidative Stress and Tumor Biology. The 46th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund. 2015年11月17 - 19日、パレスホテル東京 (東京都千代田区)
 - 10) Takaaki Akaike. Reactive persulfide species: Its antioxidant redox signaling and translational biosynthesis. 文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成 第2回国際シンポジウム New Aspects of Covalent modifications from Small to Large Molecules. 2015年8月31日 - 2015年9月1日、昭和薬科大学 (東京都町田市)
 - 11) 赤池孝章. 活性イオウ分子システインパースルフィドのタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化. 第42回日本毒性学会学術年会、2015年6月29日 - 7月1日、石川県音楽堂、金沢市アートホール、ホテル日航金沢 (石川県金沢市)
 - 12) 井田智章、居原 秀、澤 智裕、土屋幸弘、渡邊泰男、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性システインパースルフィドのメタボロームおよびプロテオーム解析. 第15回日本NO学会学術集会、2015年6月26 - 27日、千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)
 - 13) 赤池孝章. システインパースルフィドの新しいタンパク質翻訳機構: タンパク質ポリチオール化. 第15回日本蛋白質科学会年会、2015年6月24 - 26日、あわ銀ホール (徳島市)
 - 14) 井田智章、居原 秀、澤 智裕、土屋幸弘、渡邊泰男、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性システインパースルフィドのメタボロミクスとプロテオミクス. 第68回日本酸化ストレス学会学術集会、2015年6月11 - 12日、かごしま県民交流センター (鹿児島市)
 - 15) 赤池孝章. 活性酸素のシグナル伝達機構の解明 (学会賞受賞講演). 第68回日本酸化ストレス学会学術集会、2015年6月11 - 12日、かごしま県民交流センター (鹿児島市)
 - 16) 赤池孝章. 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論 (浅川賞受賞講演). 第88回日本細菌学会総会、2015年3月26 - 28日、長良川国際会議場 (岐阜市)
 - 17) 井田智章、赤池孝章. 活性イオウ含有分子の再発見とその生物活性. 第88回日本薬理学会年会、2015年3月18 - 20日、名古屋国際会議場 (名古屋市熱田区)
 - 18) Takaaki Akaike. Redox-active cysteine polysulfide modulates NO and electrophilic protein modification. The 2015 Nitric Oxide Gordon Research Conference, 15 - 20 February 2015, Four Points Sheraton / Holiday Inn Express (Ventura, CA, USA)
 - 19) 井田智章、Md. Morshedul Alam、松永哲郎、藤井重元、居原 秀、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性イオウ分子とADH3によるホルムアルデヒド解毒代謝機構. 第14回分子予防環境医学研究会、2015年2月13 - 14日、大阪市立大学医学部 (大阪市阿倍野区)
 - 20) 赤池孝章. 炎症・酸化ストレス応答とフリーラジカル・活性酸素制御. 第44回日本創傷治癒学会、2014年12月2 - 3日、ホテルメトロポリタン仙台 (仙台市青葉区)
 - 21) 赤池孝章. 活性イオウ分子種によるレドックスシグナルと酸化ストレス制御. 第386回東北医学会例会シンポジウム、2014年11月21日、東北大学 民陵会館記念ホール (仙台市青葉区)

- 22) 松永哲郎、藤井重元、井田智章、ミンキョン ジョン、赤司壮一郎、津々木博康、居原 秀、澤 智裕、赤池孝章. 細菌における新規シグナル伝達物質 8-ニトロ-cGMP の生成とその機能. 第 87 回日本生化学会大会、2014 年 10 月 15 - 18 日、国立京都国際会館（京都市左京区）
- 23) 赤池孝章. ポリサルファ化とタンパク質レドックス制御. レドックスシンポジウム：酸素生物学の誕生、2014 年 10 月 11 日、名古屋大学 ES 総合館 ES ホール（名古屋市千種区）
- 24) 赤池孝章. 活性イオウ分子種による酸化ストレス制御とポリサルファーバイオロジー. フォーラム 2014 衛生薬学・環境トキシコロジー、2014 年 9 月 19 - 20 日、つくば国際会議場（つくば市）
- 25) 松永哲郎、赤司壮一郎、ジョン ミンキョン、伊藤千秋、井田智章、藤井重元、澤 智裕、有本博一、赤池孝章. 8-ニトロ-cGMP を介した感染防御機構と細菌が産生する硫化水素による抑制. 第 67 回日本酸化ストレス学会学術集会、2014 年 9 月 4 - 5 日、同志社大学今出川キャンパス良心館（京都市上京区）
- 26) 井田智章、松永哲郎、赤司壮一郎、ジョン ミンキョン、津々木博康、藤井重元、居原 秀、澤 智裕、赤池孝章. 細菌の新しいシグナル伝達物質：8-ニトロ-cGMP の同定と機能解析. 第 25 回日本生体防御学会学術総会、2014 年 7 月 9 - 11 日、東北大学 片平さくらホール（仙台市青葉区）
- 27) 赤池孝章. タンパク質過イオウ化：酸化ストレスの新しい制御システム. 第 41 回日本毒性学会学術年会、2014 年 7 月 2 - 4 日、神戸コンベンションセンター（神戸市中央区）
- 28) Tomoaki Ida, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Yukihiro Tsuchiya, Yasuo Watanabe, Yoshito Kumagai, Hozumi Motohashi, Shigemoto Fujii, Tetsuro Matsunaga, Masayuki Yamamoto, Katsuhiko Ono, Jon Fukuto, Takaaki Akaike. Mechanism of 8-nitro-cGMP and regulation of electrophilic signaling by reactive sulfur species. 8th International conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide. 16 - 20 June 2014, Renaissance Cleveland Hotel (Cleveland, OH, USA).
- 29) Takaaki Akaike. Redox signal regulation by 8-nitro-cGMP and its metabolism involving reactive cysteine persulfide. 8th International conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide. 16 - 20 June 2014, Renaissance Cleveland Hotel (Cleveland, OH, USA).
- 30) 松永哲郎、赤司壮一郎、Jung Minkyung、伊藤千秋、井田智章、藤井重元、澤 智裕、有本博一、赤池孝章. 8-ニトロ-cGMP による感染防御機構と細菌由来硫化水素による抑制 第 14 回日本 NO 学会学術集会、2014 年 5 月 16 - 17 日、ホテルニューオータニ佐賀（佐賀市）

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 赤池孝章、藤井重元. 活性システインパーサルフィド. **別冊・医学のあゆみ「レドックス UPDATE ストレス制御の臨床医学・健康科学」** 淀井淳司、平家俊男 監修 / 生田孝一、杉田昌彦、塚原孝一、豊國伸哉、前田裕弘 編) 医歯薬出版社 (東京都) p.41-44 (総ページ数 341 ページ)(2015).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：20231798

(2) 研究分担者

松永 哲郎 (MATSUNAGA, Tetsuro)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00723206

井田 智章 (IDA, Tomoaki)

東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：70570406

(3) 連携研究者

なし